



PRODUKTRESUMÉ

for

Adalat Oros, depottabletter

0. D.SP.NR.

3749

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Adalat Oros

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver depottablet indeholder 30 mg nifedipin

1 depottablet á 30 mg indeholder 23,9 mg natriumklorid, svarende til 9,4 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottabletter

Depottabletter 30 mg: Lyserøde, runde til konvekse, med et laserhul på den ene side og mærkede med Adalat 30 på den anden side

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kronisk stabil angina pectoris. Arteriel hypertension.
Raynaud's fænomen.

4.2 Dosering og administration

Administration

Oral anvendelse

Dosering

Voksne:

30 - 120 mg dagligt. Dosis afpasses individuelt.

I Adalat Oros er lægemidlet indeholdt i en ikke-optagelig skal, som langsomt udløser lægemidlet til absorption. Når denne proces er færdig, elimineres den tomme tabletskal fra kroppen og kan derfor observeres i afføringen.

Tabletterne må ikke tygges eller deles.

Tabletterne skal sluges hele med lidt væske uafhængigt af måltider. Grapefrugtjuice bør undgås (se pkt. 4.5).

Pædiatrisk population

Nifedipins sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data om anvendelsen af nifedipin ved hypertension er beskrevet i pkt. 5.1.

Ældre patienter

Baseret på farmakokinetiske oplysninger er en dosisjustering ikke nødvendig hos ældre patienter over 65 år.

Patienter med nedsat leverfunktion

Patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion skal overvåges nøje, og en dosisreduktion kan være nødvendig. Farmakokinetikken for nifedipin hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Baseret på farmakokinetiske oplysninger er en dosisjustering ikke nødvendig hos patienterne med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Adalat Oros er kontraindiceret ved:

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 4.4 og pkt. 6.1).
- Arteriel hypotension.
- Kardiovaskulært shock.
- Ustabil angina pectoris.
- Akut myokardieinfarkt (inden for de første 4 uger).
- Samtidig brug af rifampicin, da der ikke kan opnås effektive plasmaniveauer af nifedipin på grund af enzyminduktion (se pkt. 4.5).
- Kocks reservoir (ileostomi efter proktokolektomi).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nifedipin bør anvendes med forsigtighed ved:

- meget lavt blodtryk (svær hypotension med et systolisk tryk på mindre end 90 mmHg),
- manifest hjerteinsufficiens,
- svær aortastenose.

Som ved andre lægemidler med ikke-opløseligt materiale, skal der udvises forsigtighed hos patienter med tidligere alvorlig gastrointestinal indsnævring, da obstruktive symptomer kan forekomme. I enkelte tilfælde er der set obstruktive symptomer uden kendt historie med gastrointestinale gener. Bezoar kan forekomme i meget sjældne tilfælde og kirurgisk indgreb kan blive nødvendigt.

I forbindelse med røntgenundersøgelser med bariumkontrast kan Adalat Oros give falsk positiv reaktion (f.eks. fyldningsdefekter tolket som polypper).

Blodtrykket skal nøje overvåges, også når nifedipin administreres med intravenøst magnesiumsulfat, på grund af risikoen for et udtalt fald i blodtrykket, som kan skade både mor og barn.

Tæt monitorering og dosisjustering kan være nødvendigt hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion. Farmakokinetikken for nifedipin hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2). Nifedipin bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Nifedipin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med nifedipin. Anvendelsen af nifedipin bør begrænses til kvinder med alvorlig hypertension, som ikke responderer på standardbehandling (se pkt. 4.6).

Nifedipin frarådes til brug under amning, da stoffet ifølge rapporter udskilles i human mælk, og da virkningerne af oral absorption af små mængder nifedipin ikke kendes (se pkt. 4.6).

Nifedipin omsættes via cytokrom P450 3A4-systemet. Lægemidler, som er kendt for enten at hæmme eller inducere dette enzymsystem, kan derfor ændre first-pass eller clearance af nifedipin (se pkt. 4.5).

Lægemidler, der hæmmer cytokrom P450 3A4-systemet, og som derfor kan medføre øgede plasmakoncentrationer af nifedipin, er f.eks.:

- makrolide antibiotika (f.eks. erythromycin)
- anti-HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir)
- antimykotika af azolgruppen (f.eks. ketoconazol)
- de antidepressive midler nefazodon og fluoxetin
- quinupristin/dalfopristin
- valproinsyre
- cimetidin

Ved samtidig administration af disse lægemidler bør blodtrykket monitoreres, og om nødvendigt bør en reduktion af nifedipin-dosen overvejes.

Dette lægemiddel indeholder 9,4 mg natrium. Øges dagsdosis til 120 mg nifedipin medfører det indtagelse af 37,6 mg natrium. Dette svarer til 1,88 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Ved anvendelse til specielle populationer, se pkt. 4.2.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion Lægemidler som påvirker nifedipin:

Nifedipin metaboliseres via cytokrom P450 3A4-systemet lokaliseret i både tarmslimhinden og leveren. Lægemidler, som er kendt for enten at hæmme eller inducere dette enzymsystem, kan derfor ændre first-pass (efter oral administration) eller clearance af nifedipin (se pkt. 4.4).

Omfanget samt varigheden af interaktionerne bør tages med i overvejelserne, når nifedipin administreres sammen med følgende lægemidler:

Rifampicin:

Rifampicin inducerer cytokrom P450 3A4-systemet kraftigt. Ved samtidig indgift af rifampicin reduceres biotilgængeligheden af nifedipin markant, hvorved virkningen nedsættes. Derfor er anvendelsen af nifedipin sammen med rifampicin kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Ved samtidig administration af nifedipin og følgende svage til moderate hæmmere af cytokrom P450 3A4-systemet bør blodtrykket overvåges, og en reduktion af nifedipindosis om nødvendigt overvejes (se pkt. 4.2):

- makrolide antibiotika (f.eks. erythromycin)
- anti-HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir)
- antimykotika af azolgruppen (f.eks. ketoconazol)
- de antidepressive midler nefazodon og fluoxetin
- quinupristin/dalfopristin
- valproinsyre
- cimetidin

Makrolide antibiotika (f.eks. erythromycin):

Der er ikke foretaget interaktionsstudier mellem nifedipin og makrolide antibiotika. Det er kendt, at visse makrolide antibiotika hæmmer cytokrom P450 3A4-medieret metabolisme af andre lægemidler. Derfor kan potentialet for en stigning i plasmakoncentrationerne af nifedipin ikke udelukkes ved samtidig administration af begge lægemidler (se pkt. 4.4). På trods af, at azithromycin er strukturelt relateret til antibiotika af makrolidtypen, udviser azithromycin ikke CYP 3A4-hæmning.

Anti-HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir):

Der er endnu ikke foretaget studier af muligheden for en interaktion mellem nifedipin og visse anti-HIV-proteasehæmmere. Det er kendt, at lægemidler af denne type hæmmer cytokrom P450 3A4-systemet. Derudover har lægemidler af denne type vist sig at hæmme cytokrom P450 3A4-medieret metabolisme af nifedipin *in vitro*. Ved samtidig administration af nifedipin og disse lægemidler kan en væsentlig stigning i plasmakoncentrationerne af nifedipin forårsaget af en nedsat first-pass-metabolisme og en nedsat elimination ikke udelukkes (se pkt. 4.4).

Antimykotika af azolgruppen (f.eks. ketoconazol):

Der er endnu ikke foretaget et væsentligt interaktionsstudie, der undersøger muligheden for en interaktion mellem nifedipin og visse antimykotika af azolgruppen. Det er kendt, at lægemidler af denne type hæmmer cytokrom P450 3A4-systemet. Ved oral administration sammen med nifedipin kan en væsentlig stigning i den systemiske biotilgængelighed af nifedipin forårsaget af en nedsat first-pass-metabolisme ikke udelukkes (se pkt. 4.4).

Fluoxetin:

Der er endnu ikke foretaget et klinisk studie, der undersøger muligheden for en interaktion mellem nifedipin og fluoxetin. Fluoxetin har vist sig at hæmme cytokrom P450 3A4-medieret metabolisme af nifedipin. Derfor kan en stigning i plasmakoncentrationerne af nifedipin ikke udelukkes ved samtidig administration af begge lægemidler (se pkt. 4.4).

Nefazodon:

Der er endnu ikke foretaget et klinisk studie, der undersøger muligheden for en interaktion mellem nifedipin og fluoxetin. Nefazodon vides at hæmme den cytokrom P450 3A4-medierede metabolisme af andre lægemidler. En stigning i plasmakoncentrationerne af nifedipin kan derfor ikke udelukkes ved samtidig administration af begge lægemidler (se pkt. 4.4).

Quinupristin/dalfopristin:

Samtidig administration af nifedipin og quinupristin/dalfopristin kan medføre øgede plasmakoncentrationer af nifedipin (se pkt. 4.4).

Valproinsyre:

Der er endnu ikke foretaget væsentlige studier, der undersøger muligheden for en interaktion mellem nifedipin og valproinsyre. Eftersom valproinsyre har vist sig at øge plasmakoncentrationerne af den strukturelt lignende calciumkanal-blokker nimodipin på grund af enzymhæmning, kan en stigning i plasmakoncentrationerne af nifedipin og heraf en øget effekt ikke udelukkes (se pkt. 4.4).

Cimetidin:

På grund af cimetidins hæmning af cytokrom P450 3A4 øges plasmakoncentrationerne af nifedipin og kan øge den antihypertensive effekt (se pkt. 4.4).

Yderligere studier:

Cisaprid:

Samtidig administration af cisaprid og nifedipin kan medføre øgede plasmakoncentrationer af nifedipin.

Epilepsimidler, der inducerer cytokrom P450 3A4-systemet, såsom phenytoin, carbamazepin og phenobarbital:

Phenytoin inducerer cytokrom P450 3A4-systemet. Ved samtidig administration af phenytoin og nifedipin reduceres biotilgængeligheden af nifedipin og effekten nedsættes. Ved samtidig administration bør det kliniske respons på nifedipin overvåges og om nødvendigt en stigning af nifedipindosis overvejes. Hvis dosis af nifedipin øges ved samtidig administration, skal det ved ophør af phenytoinbehandlingen vurderes, om dosis af nifedipin skal nedsættes.

Der er endnu ikke foretaget væsentlige studier, der undersøger muligheden for en interaktion mellem nifedipin og carbamazepin eller phenobarbital. Eftersom det er påvist for begge lægemidler, at de reducerer plasmakoncentrationerne af den strukturelt lignende calciumkanal-blokker nimodipin på grund af enzyminduktion, kan et fald i plasmakoncentrationerne af nifedipin og, dermed, en nedsat effekt ikke udelukkes.

Nifedipins effekt på andre lægemidler:

Blodtrykssænkende lægemidler:

Nifedipin kan forstærke den blodtrykssænkende effekt ved samtidig administration af andre antihypertensiva, såsom:

- diuretika
- beta-blokkere
- ACE-hæmmere
- Angiotensin II (ATII)-receptorantagonister
- andre calciumantagonister
- alfa-adrenerge blokkere
- PDE5-hæmmere
- alfa-metyldopa

Når nifedipin administreres samtidigt med beta-blokkere, bør patienten nøje overvåges, da det er kendt, at forværring af hjerteinsufficiens er forekommet i enkelte tilfælde.

Digoxin:

Samtidig administration af digoxin og nifedipin kan føre til reduceret clearance af digoxin og dermed til en stigning i plasmakoncentrationer af digoxin. Patienten bør derfor undersøges for symptomer på overdosering af digoxin som en sikkerhedsforanstaltning og om nødvendigt bør glycosiddosis nedsættes under hensyntagen til plasmakoncentrationen af digoxin.

Chinidin:

Ved samtidig administration af nifedipin og chinidin er der i enkelte tilfælde observeret nedsatte plasmakoncentrationer af chinidin eller, efter ophør af nifedipinbehandlingen, stærkt øgede plasmakoncentrationer af chinidin.

På grund af dette anbefales overvågning af plasmakoncentrationer af chinidin og om nødvendigt justering af chinidindosis, når nifedipin administreres supplerende eller ophører. Nogle forskere har rapporteret stigning i plasmakoncentrationer af nifedipin ved samtidig administration af begge lægemidler, mens andre ikke har observeret en ændring af nifedipins farmakokinetik.

Blodtrykket bør derfor nøje overvåges, når chinidin tilføjes til en eksisterende nifedipinbehandling. Om nødvendigt bør nifedipindosis nedsættes.

Tacrolimus:

Tacrolimus metaboliseres via cytokrom P450 3A4-systemet. Nyligt publicerede data tyder på, at den dosis af tacrolimus administreret samtidig med nifedipin kan reduceres i enkelte tilfælde. Ved samtidig administration af begge lægemidler bør plasmakoncentrationerne af tacrolimus overvåges, og om nødvendigt bør en reduktion af tacrolimusdosis overvejes.

Interaktioner mellem lægemidler og mad:

Grapefrugtjuice:

Grapefrugtjuice hæmmer cytokrom P450 3A4-systemet. Indtagelse af grapefrugtjuice under behandling med nifedipin kan derfor føre til forhøjede plasmakoncentrationer og forlænget virkning af nifedipin som følge af nedsat first-pass-metabolisme eller reduceret clearance. Dette kan medføre en øget blodtrykssænkende effekt. Efter regelmæssig indtagelse af grapefrugtjuice kan denne effekt vare i mindst 3 dage efter seneste indtagelse af grapefrugtjuice.

Indtagelse af grapefrugt/grapefrugtjuice bør derfor undgås sammen med nifedipin (se pkt. 4.2).

Ikke-interaktioner:

Der er ikke set klinisk signifikante interaktioner i et antal interaktionsstudier med følgende lægemidler, som anvendes ofte hos patienter med de anførte indikationer: Aspirin, benazepril, candersartan cilexetil, doxazosin, omeprazol, pantoprazol, ranitidin, cerivastatin.

Andre typer interaktioner:

Nifedipin kan forårsage falsk øgede spektrofotometriske værdier for urin vanillin-mandelsyre. Måling med HPLC er dog upåvirket.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Nifedipin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med nifedipin. Anvendelsen af nifedipin bør begrænses til kvinder med svær hypertension, som ikke responderer på standardbehandling (se pkt. 4.6).

Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier om brugen af nifedipin hos gravide kvinder.

I dyreforsøg har nifedipin vist sig at udvise embryotoksicitet, fetotoksicitet og teratogenicitet (se pkt. 5.3). På grundlag af de tilgængelige oplysninger kan bivirkninger for ufødte og nyfødte børn ikke udelukkes.

Ud fra den tilgængelige kliniske evidens er der ikke identificeret en særlig prænatal risiko. Der er dog set en stigning i perinatal asfyksi, kejsersnit samt præmaturitet og intrauterin vækstretardering. Det er uklart, om dette skyldes den underliggende hypertension, behandlingen af den eller en specifik virkning af lægemidlet.

Akut lungeødem er set, når calciumblokkere, blandt andet nifedipin, er blevet anvendt som tokolytisk lægemiddel under graviditet (se pkt. 4.8), især ved multiple graviditeter (tvillinger eller flere fostre), ved IV brug og/eller sammen med beta-2-agonister.

Amning

Nifedipin udskilles i modermælken. Nifedipin-koncentrationen i mælken er næsten sammenlignelig med serumkoncentrationen hos moderen. Ved lægemiddelformer med umiddelbar frigivelse foreslås det at udsætte amningen eller udpumpning af mælk i 3-4 timer efter indtagelse af lægemidlet for at nedsætte barnets eksponering for nifedipin (se pkt. 4.4).

Fertilitet

I enkelte tilfælde af *in vitro*-fertilisering har calciumantagonister som nifedipin været forbundet med reversible biokemiske forandringer i spermatozoens hoveddel, som kan resultere i nedsat sædfunktion.

Hos de mænd, hvor der ikke kan findes anden forklaring på gentagne mislykkede forsøg på *in vitro*-fertilisering, bør indtagelse af calciumantagonister som nifedipin overvejes som mulig årsag.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Ikke mærkning.

Bivirkningerne af stoffet kan variere i intensitet fra person til person, og de kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8). Dette gælder især ved igangsættelse af behandlingen, ved skift af lægemiddel og i kombination med alkohol

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger baseret på placebokontrollerede kliniske studier med nifedipin sorteret efter CIOMS III-hyppighedskategorier (database for kliniske forsøg: nifedipin n=2.661; placebo n=1.486; status: 22. feb. 2006 og ACTION-studiet: nifedipin n=3.825; placebo n=3.840) er anført i nedenstående tabel:

Bivirkninger anført under ”almindelig” er observeret med en hyppighed under 3 % med undtagelse af ødem (9,9 %) og hovedpine (3,9 %).

Hyppigheden af de bivirkninger, der er set i forbindelse med produkter, der indeholder nifedipin, er vist i skemaet nedenfor. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Hyppighederne er defineret som: Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$). De bivirkninger, der er set efter

markedsføringen, og hvor man ikke har kunnet fastsætte en hyppighed, er anført under ”Ikke kendt”

Blod og lymfesystem	Ikke kendt	Agranulocytose Leukopeni
Immunsystemet	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Allergisk reaktion Allergisk ødem/angioødem, inklusive larynksødem (kan være livstruende)
	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Pruritus Urticaria Udslæt
	Frekvens ikke kendt	Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Angstreaktioner Søvnforstyrrelser
Metabolisme og ernæring	Ikke kendt	Hyperglykæmi
Nervesystemet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Hovedpine
	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Vertigo Svimmelhed Migræne Tremor
	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Par-/dysæstesier
	Ikke kendt	Hypoæstesi Somnolens
Øjne	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Synsforstyrrelser
	Ikke kendt	Øjensmerter
Hjerte	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Takykardi Palpitationer
	Ikke kendt	Smerter i brystet (angina pectoris)
Vaskulære sygdomme	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ødem (herunder perifert ødem) Vasodilatation
	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Hypotension Synkope
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Næseblod Nasal kongestion
	Ikke kendt	Dyspnø Lungeødem*
Mave-tarm-kanalen	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Intestinal- og abdominalsmerter Kvalme Dyspepsi Flatulens Mundtørhed
	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Gingival hyperplasi

	Ikke kendt	Bezoar Dysfagi Intestinal obstruktion Intestinal ulcus Opkastning Gastroøsofageal sfinkterinsufficiens
Lever og galdeveje	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Forbigående stigning i leverenzymmer
	Ikke kendt	Gulsot
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Erytem
	Ikke kendt	Toksisk epidermal nekrolyse Allergisk fotosensitivitetsreaktion Palpabel purpura
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Muskelkramper Hævede led
	Ikke kendt	Artralgi Myalgi
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Polyuri Dysuri
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Erektile dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationstedet	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Utilpashed
	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Uspecifikke smerter Kulderystelse

*der er set tilfælde ved brug som tokolytisk lægemiddel under graviditet (se punkt 4.6)

Hos dialysepatienter med malign hypertension og hypovolæmi kan et markant fald i blodtrykket opstå som følge af vasodilatation.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Følgende symptomer er observeret i tilfælde med alvorlig nifedipinforgiftning.

Forstyrrelser i bevidstheden grænsende til koma, blodtryksfald, forstyrrelser i hjerterytmen (takykardi/bradykardi), hyperglykæmi, metabolisk acidose, hypoksi, kardiogent shock med lungeødem.

Behandling af overdosis

Med hensyn til behandling skal elimination af det aktive stof og gendannelse af en stabil kardiovaskulær tilstand prioriteres.

Efter oral indtagelse er en grundig gastrisk udskylning nødvendig. Om nødvendigt i kombination med skylning af tyndtarmen.

Især i tilfælde med forgiftning med lægemidler med en langsom frigivelse af nifedipin såsom Adalat Oros skal eliminationen være så fuldstændig som muligt, inklusive i tyndtarmen, for at forebygge den senere uundgåelige absorption af det aktive stof.

Hæmodialyse har ikke noget formål, da nifedipin ikke kan dialyseres, men plasmaferese tilrådes (høj plasmaproteinbinding, relativt lille distributionsvolumen).

Hjerterytmeforstyrrelser som bradykardi kan behandles symptomatisk med β -sympatomimetika, og ved livstruende bradykardiforstyrrelser i hjerterytmen kan en midlertidig pacemaker tilrådes.

Hypotension forårsaget af kardiogen shock og arteriel vasodilation kan behandles med calcium (10-20 ml af en 10 % calciumgluconatopløsning administreret langsomt i.v. og gentaget om nødvendigt). Dette resulterer i, at serumcalcium kan nå det øvre normale område til let øgede niveauer. Hvis en utilstrækkelig stigning i blodtrykket er opnået med calcium, administreres yderligere vasokonstrigerende sympatomimetika, såsom dopamin eller noradrenalin. Dosis af disse lægemidler bestemmes udelukkende ved den opnåede effekt.

Yderligere væske eller volumen skal administreres med forsigtighed på grund af fare for overbelastning af hjertet.

4.10 Udlevering

B.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

C08CA05 – Selektive calciumantagonister med overvejende vaskulær effekt.
Dihydropyridin-derivater.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Nifedipin er en calciumantagonist af 1,4-dihydropyridin typen. Calciumantagonister reducerer den transmembrane influks af calciumioner gennem den "langsomme" calciumkanal ind i cellen. Nifedipin virker især på cellerne i myokardiet, på den glatte muskulatur i koronararterierne og på de perifere resistanskar.

I hjertet dilaterer nifedipin koronararterierne, især de store konduktanskar, selv i de frie afsnit af delvist stenoserede karvægge. Derudover reducerer nifedipin tonus i den glatte muskulatur i koronararterierne og forebygger vasospasmer. Resultatet er en øget post-stenotisk blodgennemstrømning og en øget iltforsyning. Sideløbende hermed reducerer nifedipin oxygenbehovet ved at sænke den perifere modstand (afterload'et). Ved langtidsbehandling kan nifedipin forebygge udviklingen af nye atherosclerotiske læsioner i koronararterierne.

Nifedipin reducerer tonus i den glatte muskulatur i arteriolerne. Dette medfører en reduktion af den perifere modstand og dermed en sænkning i blodtrykket. Initialt i behandlingen med nifedipin kan der forekomme en kortvarig reflektorisk øgning i hjerterytmen og derved cardiac output. Denne øgning er ikke nok til at kompensere for vasodilationen. Nifedipin øger desuden udskillelsen af natrium og vand, både ved kort- og langtidsbehandling. Den blodtryks-sænkende virkning er særligt udtalt hos hypertensive patienter.

I et multinationalt, randomiseret, dobbeltblindt, prospektivt studie fulgtes 6321 hypertensive patienter med mindst en yderligere risikofaktor i 3 - 4,8 år. Studiet viser, at nifedipin reducerer antallet af kardiovaskulære og cerebrovaskulære komplikationer i samme udstrækning som en standard diuretisk kombination.

I det multicenter, randomiserede, dobbeltblinde ACTION-studie med en opfølgingsperiode på 5 år involverende 7665 patienter med stabil angina pectoris i almindelig standardbehandling blev kliniske resultater af nifedipins virkning versus placebo undersøgt. Det primære effektmål for virkning (samlet dødlighed uanset årsag, akut myokardieinfarkt, refraktær angina, nydiagnosticeret hjerteinsufficiens, svækkende stroke og perifer revaskularisering) var ikke forskellig for patienter, der fik nifedipin (n=3825), og for patienter allokert til placebo (n=3840)(P=0,54).

I en prædefineret analyse af en undergruppe, som inkluderede 3997 anginapatienter med hypertention ved baseline, førte nifedipin til en signifikant 13 % reduktion af det primære effektmål for virkning.

Det er vist at nifedipin er sikkert, eftersom det primære effektmålet for sikkerhed (samlet dødlighed uanset årsag, akut myokardieinfarkt og svækkende stroke) var ens i begge behandlingsgrupper (P=0,86).

Nifedipin havde en positiv effekt på to ud af tre prædefinerede sekundære effektmål. Den samlede dødlighed, større kardiovaskulære tilfælde, revaskularisering og koronar angiografi (CAG) var reduceret med 11 % (P=0,0012), hvor hovedårsagen var den udtalte reduktion i behovet for koronar angiografi. Der var 150 færre CAG'er første gang i nifedipingruppen sammenlignet med placebogruppen. Alle vaskulære tilfælde blev reduceret med 9 % (P=0,027), hvor hovedårsagen var det reducerede behov for perkutan koronar intervention eller bypass kirurgi. Der var i alt 89 færre procedurer ved de første tilfælde i nifedipingruppen sammenlignet med placebo. Resultatet af det tredje sekundære effektmål, større kardiovaskulære tilfælde, viste ingen forskel mellem de to grupper (P=0,26).

Pædiatrisk population

Der er begrænsede oplysninger om en sammenligning mellem nifedipin og andre antihypertensiva ved forskellige formuleringer og i forskellige doser, både ved akut hypertension og ved hypertension over længere tid.

Den antihypertensive virkning af nifedipin er blevet påvist, men dosisbefalinger, sikkerhed og virkning på langt sigt på det kardiovaskulære resultat er ikke fastslået. Der mangler pædiatriske doseringsformer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Adalat Oros afgiver nifedipin med en næsten konstant hastighed over 24 timer. Nifedipin udløses ved en 0. ordens kinetik af en membrankontrolleret, osmotisk proces, som er uafhængig af den gastrointestinale pH eller mobilitet. Den biologisk uvirksomme komponent i tabletten, bevares intakt under den gastrointestinale passage og udskilles i fæces som en uopløselig skal.

Absorption

Nifedipin absorberes næsten fuldstændigt efter peroral indgift. Samtidig fødeindtagelse leder til en beskeden ændring i den initiale absorptionshastighed, men influerer ikke på lægemidlets tilgængelighed.

Efter første dosis af Adalat Oros når plasmakoncentrationen et plateau efter ca. 6-12 timer. Ved gentagen indgift over flere dage opnås en relativ konstant plasmakoncentration med minimale through-to-peak-fluktuationer (0,9-1,2), over et 24 timers doseringsinterval.

Nedenstående tabel angiver de maksimale plasmakoncentrationer (C_{max}) og tiden til den maksimale plasmakoncentration nås (t_{max}):

	C_{max} (mikrog/l)	t_{max} (timer)
Adalat Oros 30 mg	20 – 21	12 - 15*

* ikke særlig udtalt, da plasmakoncentration har et plateau-lignende tidsforløbet

Fordeling

Ca. 95 % af nifedipin er proteinbundet. Halveringstiden ($T_{1/2}$) efter i.v. indgift er bestemt til 5 - 6 minutter.

Biotransformation

Efter peroral indgift metaboliseres nifedipin i tarmvæggen og i leveren, især via oxidative processer. Metabolitterne viser ingen farmakodynamisk aktivitet.

Nifedipin udskilles hovedsageligt som metabolitter via nyrerne og ca. 5-15 % via galden i fæces. I urinen findes kun spormængder (<0,1 %) af den uomdannede form.

Elimination

$T_{1/2}$ er ikke en meningsfuld parameter for Adalat Oros, da der opnås en steady state plasmakoncentration ved frigørelse fra tabletterne og absorption. Efter indtagelse af sidste dosis opnås en terminal halveringstid på 1,7 - 3,4 timer.

Ved nedsat nyrefunktion er der ikke set væsentlige ændringer i forhold til raske frivillige personer.

I et studie, hvor man sammenlignede nifedipins farmakokinetik hos patienter med let nedsat (Child-Pugh A) eller moderat nedsat (Child-Pugh B) leverfunktion med farmakokinetikken hos patienter med normal leverfunktion, blev den orale clearance af nifedipin reduceret med gennemsnitligt 48 % (Child-Pugh A) og 72 % (Child-Pugh B). Som følge deraf steg AUC og C_{max} gennemsnitligt med hhv. 93 % og 64 % (Child-Pugh A) og 253 % og 171 % (Child-Pugh B) sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Nifedipins farmakokinetik hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt (se pkt. 4.4).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet

Det er påvist, at nifedipin medfører teratogenitet i rotter, mus og kaniner, inklusive digitale uregelmæssigheder, misdannelse af ekstremiteter, kløft i ganen, kløft i brystbenet og misdannelse af ribbenene.

Digitale uregelmæssigheder og misdannelse af ekstremiteterne er muligvis et resultat af kompromiteret blodgennemstrømning i livmoderen, men det har også været observeret hos dyr, der er behandlet efter endt organogenesisperiode med nifedipin alene.

Nifedipinindgift var associeret med en række af embryotoksiske, placentatoksiske og føtotoksiske virkninger inklusive forkrøblede fostre (rotter, mus, kaniner), små placentae og underudviklede villi chorii (aber), embryonale og føtale dødsfald samt forlænget graviditet og nedsat neonatal overlevelse (rotter; ikke undersøgt i andre arter).

Samtlige dosisniveauer, som i dyreforsøgene var associeret med teratogene, embryotoksiske eller føtotoksiske virkninger, var alle toksiske for moderdyret ved indtil flere gange den rekommanderede maximumdosis for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Magnesiumstearat

Natriumchlorid

Celluloseacetat

Hypromellose

Jernoxid, rød (E 172)

Polyethylenoxid

Macrogol 3350

Hydroxypropylcellulose

Propylenglycol

Opacode S-1-17823, sort blæk

Titandioxid (E 171)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

PP/aluminiumsfolieblister: 4 år.

PVC/PVDC/aluminiumsblister: 3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

PP/aluminiumsfolieblister:

28, 98 depottabletter

PVC/PVDC/aluminiumsfolieblister:

28, 98 depottabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
Bayer AB
Box 606
169 26 Solna
Sverige
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
13973
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
29. marts 1979
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
9. marts 2021